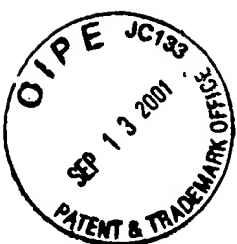


#4



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: EMILE LORIA ET AL.      Docket No.: 01-346  
Serial No.: 09/867,159      Examiner :  
Filed : May 29, 2001      Art Unit :  
For : ANTI-ALLERGIC PHARMACEUTICAL  
COMPOSITION CONTAINING AT LEAST  
ONE ALLERGEN AND AT LEAST ONE  
ANTI-HISTAMINE COMPOUND

900 Chapel Street  
Suite 1201  
New Haven, CT 06510-2802

REQUEST TO ENTER PRIORITY DOCUMENTS INTO RECORD

Hon. Commissioner of Patents and Trademarks  
United States Patent and Trademark Office  
Washington, D.C. 20231

Dear Sir:

Please make of record the attached certified copy of  
French Patent Application No. 01/05929, filed May 3, 2001 and  
certified copy of French Patent Application No. 01/04370,  
filed March 30, 2001, the priority of which is hereby claimed  
under the provisions of 35 U.S.C. 119.

Respectfully submitted,

EMILE LORIA ET AL.

I hereby certify that this correspondence is being  
deposited with the United States Postal Service as first  
class mail in an envelope addressed to: Commissioner  
of Patents and Trademarks, Washington, DC 20231

on September 11, 2001  
(Date of Deposit)

Nicole Motzer

Name and Reg. No. of Attorney

*Nicole Motzer*

Signature

*September 11, 2001*

Date of Signature

Date: September 11, 2001

By *Barry L. Kelmachter*  
Barry L. Kelmachter  
Attorney for Applicants

Area Code: 203  
Telephone: 777-6628-ext. 114  
Telefax : 865-0297



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

THIS PAGE IS BLANK. IT IS NOT TO BE REPRODUCED OR TRANSMITTED IN ANY FORM OR BY ANY MEANS, ELECTRONIC OR MECHANICAL, INCLUDING PHOTOCOPYING, RECORDING, OR BY ANY INFORMATION STORAGE AND RETRIEVAL SYSTEM.

ALL RIGHTS ARE RESERVED. NO PART OF THIS PUBLICATION MAY BE REPRODUCED OR TRANSMITTED IN ANY FORM OR BY ANY MEANS, ELECTRONIC OR MECHANICAL, INCLUDING PHOTOCOPYING, RECORDING, OR BY ANY INFORMATION STORAGE AND RETRIEVAL SYSTEM.



R E P U B L I Q U E F R A N C A I S E



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

**COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **21 JUIN 2001**

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHÉ

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (1) 42 93 59 30  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 190600

REMISE DES RÉFÉRENCES DATE <b>3 MAI 2001</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b>  N° D'ENREGISTREMENT <b>0105929</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE <b>03 MAI 2001</b> PAR L'INPI		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE  BREESE-MAJEROWICZ 3 avenue de l'Opéra 75001 PARIS	
<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif) 13872FR			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N°	Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
		N°	Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/>	Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
		N°	Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>  COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ANTI-ALLERGIQUE COMPRENANT AU MOINS UN ALLERGENE ET AU MOINS UN COMPOSE ANTIHISTAMINIQUE			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation France Date <input type="text"/> 30 / 03 / 2001 <span style="float: right;">N° 0104370</span> Pays ou organisation Date <input type="text"/> / / <span style="float: right;">N°</span> Pays ou organisation Date <input type="text"/> / / <span style="float: right;">N°</span> <input type="checkbox"/> <b>S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</b>	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> <b>S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</b>	
Nom ou dénomination sociale		ANTIALIS	
Prénoms			
Forme juridique		S.A.R.L.	
N° SIREN		. . . . .	
Code APE-NAF		. . . . .	
Adresse	Rue	106 chemin des Fontanelles	
	Code postal et ville	31500	TOULOUSE
Pays		France	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES RIBS DATE <b>3 MAI 2001</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0105929</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 W / 190500
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>		13872FR	
<b>6 MANDATAIRE</b>			
Nom		BREESE	
Prénom		Pierre	
Cabinet ou Société		BREESE-MAJEROWICZ	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	3 avenue de l'Opéra	
	Code postal et ville	75001	Paris
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 47 03 67 77	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 47 03 67 78	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		office@breese.fr	
<b>7 INVENTEUR (S)</b>			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		<b>Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention ( <i>joindre un avis de non-imposition</i> ) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt ( <i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i> ) :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) BREESE Pierre 921038		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE</b> <b>OU DE L'INPI</b>  A. TROUDART	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 250899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		13872FR	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		0105929	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)			
COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ANTI-ALLERGIQUE COMPRENANT AU MOINS UN ALLERGENE ET AU MOINS UN COMPOSE ANTIHISTAMINIQUE			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>			
ANTIALIS S.A.R.L. 106 chemin des Fontanelles 31500 TOULOUSE France			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
<b>Nom</b>		LORIA	
<b>Prénoms</b>		Emile	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	31 rue du Docteur Arlaud	
	<b>Code postal et ville</b>	31500	TOULOUSE
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>Nom</b>		TERRASSE	
<b>Prénoms</b>		Gaëtan	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	149 rue Anatole France	
	<b>Code postal et ville</b>	71230	SAINT-VALLIER
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>Nom</b>		TREHIN	
<b>Prénoms</b>		Yves	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	106 chemin des Fontanelles	
	<b>Code postal et ville</b>	31500	TOULOUSE
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)			
Le 3 mai 2001			
BREESSE Pierre 921038			

---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



5 COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ANTI-ALLERGIQUE  
COMPRENANT AU MOINS UN ALLERGENE ET AU MOINS UN COMPOSE  
ANTI-HISTAMINIQUE.

10 La présente invention concerne de nouvelles  
compositions pharmaceutiques pour la prévention et le  
traitement de l'allergie. Les allergies constituent un  
fléau dont souffre 25% de la population mondiale. Ce  
nombre est en augmentation en liaison avec une évolution  
de la toxicité de l'environnement (poussière, aliments,  
15 véhicule automobile). En outre, le risque pour un  
individu de souffrir d'allergie augmente en cas  
d'antécédents allergiques chez les parents.

20 Le mécanisme biologique de l'allergie peut  
être décrit comme une réaction anormalement amplifiée  
suite à l'entrée de l'allergène dans l'organisme. Les  
événements ci-après sont responsables de la réaction:

- identification de l'allergène par  
l'organisme,
- 25 - sécrétion de cytokines en réponse à la  
pénétration des allergènes,
- transformation des cellules Th1 en  
cellules Th2, avec apparition de clones spécifiques à  
l'antigène,
- 30 - les cellules Th2 synthétisent des  
Interleukines 4 et 13, responsables de l'aggravation des  
symptômes allergiques par la recrudescence de la  
synthèse des IgE ,
- la phase terminale de la réaction est la  
35 libération d'histamine et sérotonine avec un effet  
recruteur sur les clones Th2,

5                   - réaction d'auto-entretien toxique et inflammatoire, même en dehors d'une stimulation antigénique.

10                   Les cellules présentatrices d'antigène (CPA: macrophages cellules dendritiques, lymphocytes B) participent à la réaction d'hypersensibilité par une coopération cellulaire fondamentale pour entraîner la réaction immune. L'allergie appartient à la classe des réactions de défense contre le non soi. Les principaux  
15 allergènes sont les acariens(80%) et les pollens (20%).

                  Les réactions d'auto-stimulation de clones CPA spécifiques ont un effet sur le niveau général de libération d'histamine et sérotonine avec pour  
20 conséquence d'aggraver la symptomatologie générale clinique.

                  Le niveau de recrutement de nouvelles cellules sécrétant des IgE est ainsi accru facilitant  
25 alors l'explosion des signes cliniques lors de la pénétration d'un nouvel allergène dans l'organisme. Ceci peut être observé chez l'atopique où les réactions allergiques sont violentes du fait d'un niveau élevé de clone Th 2 favorisant la synthèse d' IgE.

30  
                  La réaction générale observée du fait de la pénétration du nouvel allergène n'est pas due à la toxicité de celui-ci, mais tout simplement au fait qu'il existe un niveau de déclenchement des phénomènes  
35 allergiques très bas favorisé par les autres sensibilisations.

5 L'allergie est une réaction due à une  
hypersynthèse des immunoglobulines IgE. La réaction  
inflammatoire affecte principalement la sphère  
respiratoire et ORL, avec une focalisation pathologique  
au niveau du nez, des poumons et de la peau. Les  
10 pathologies associées à l'allergie sont invalidantes et  
souffrent du manque d'efficacité du traitement classique.  
Il n'y a pas de stratégie préventive et les moyens  
curatifs sont insuffisants ou mal utilisés.

15 Le traitement usuel de la maladie allergique  
consiste, dans un premier temps, en la reconnaissance de  
l'allergène responsable: acariens, pollen, moisissures,  
aliments. Dans un deuxième temps, on édicte des mesures  
d'éviction. Dans un troisième temps, un traitement est  
20 proposé dont le focus s'effectue sur l'organe cible qui  
apparaît symptomatique: traitement ORL sur une rhinite,  
traitement antiasthmatique si la sphère atteinte est la  
sphère respiratoire, traitement dermatologique si  
l'atteinte est cutanée.

25 En cas d'échec des mesures précédentes, on  
peut proposer des mesures thérapeutiques isolées ou  
complémentaires par le choix d'une immunothérapie  
spécifique (pollen spécifique, acarien spécifique,  
30 moisissures spécifiques). La complexité du traitement mis  
en route empêche une adhésion à ce dernier. La succession  
de thérapeutiques est un facteur d'échec patent des  
traitements.

35 La présente invention a précisément pour but  
d'offrir de nouveaux moyens de traitement des allergies à  
la fois préventif et curatif.

5 Ce but est atteint en traitant les deux  
versants principaux de la réaction immune:

- d'une part, l'amont de la réaction  
immune, qui après présentation de l'antigène aux CPA  
aboutit à une synthèse accrue des IgE responsables de  
10 l'auto recrutement des cellules de l'immunité et

- d'autre part, l'aval de la réaction  
immune, qui aboutit à la libération des médiateurs  
préformés essentiellement l'histamine et responsables de  
la symptomatologie clinique finale.

15

L'utilisation éventuellement conjointe d'un  
inhibiteur de la synthèse d'histamine permet de réduire  
la concentration de celle-ci et améliore ainsi  
l'efficacité thérapeutique de la composition  
20 pharmaceutique selon l'invention.

L'invention concerne une composition  
pharmaceutique anti-allergique comprenant au moins deux  
agents actifs choisis parmi : (i) un allergène, (ii) un  
composé antihistamique, (iii) un inhibiteur de synthèse  
25 d'histamine, lesdits agents actifs étant associés dans  
ladite composition avec un véhicule pharmaceutiquement  
acceptable.

En conséquence, l'invention a plus  
particulièrement pour objet une composition  
30 pharmaceutique anti-allergique comprenant (i) au moins un  
allergène et (ii) au moins un composé antihistamique, et  
éventuellement (iii) au moins un inhibiteur de synthèse  
d'histamine, dans un véhicule pharmaceutiquement  
acceptable.

35 Une première forme de composition  
pharmaceutique anti-allergique préférée selon l'invention  
comprend (i) au moins un allergène et (ii) au moins un

5 composé antihistaminique, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, permettant la libération des peptides et des autres substances chimiques d'une manière autonome au niveau galénique.

10                   Avantageusement, ledit allergène est choisi parmi les antigènes ou mélange d'antigènes majeurs d'acariens capables d'induire une réaction immune. En effet, les travaux réalisés dans le cadre de l'invention ont consisté à utiliser des antigènes ubiquitaires  
15 d'acariens. Ces antigènes sont présents en quantité importante dans l'environnement et sont à l'origine du développement des réactions allergiques dans le monde. Deux acariens, *D. Ptérynyssinus* (DP) et *D. Farinae* (DF) sont les plus représentés dans l'environnement mondial.

20                   L'invention envisage tout particulièrement comme allergène, une cystine protéase porteuse de l'antigénicité qui est identique à 90 % pour ces deux acariens. Les séquences epigénique et en acides aminés de la cystine protéase de *D. Ptérynyssinus* (DP) sont  
25 représentées dans la liste de séquences en annexe respectivement sous les numéros SEQ ID NO : 1 et SEQ ID NO : 2.

30                   Les allergènes mis en œuvre dans les compositions de l'invention peuvent être, soit des extraits obtenus à partir de matériel biologique brut, soit des protéines totalement ou partiellement purifiées, éventuellement produites par génie génétique, ou par synthèse peptidique.

35                   Ainsi, l'invention concerne encore comme allergène, des épitopes peptidiques de la cystine protéase. Il a en effet été mis en évidence trois parties épitopiques constituant des déclencheurs de la réaction

5       immune. Il s'agit des trois peptides de séquences  
suivantes:

RMQGGCGSCN                   (SEQ ID NO : 3)

QPNYHAVNIV                   (SEQ ID NO : 4)

WTVRNSWDT                   (SEQ ID NO : 5)

10       et leurs possible analogues.

Les séquences des épitopes protéiques cités  
plus haut peuvent contenir des amorces ainsi que des  
séquences supplémentaires en acides aminés ou des  
substitutions facilitant leur accrochage au Complexe  
15 Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

L'invention envisage donc tout spécialement  
des compositions pharmaceutiques comprenant comme  
allergène l'un au moins de ces trois peptides.

20       Ces épitopes peptidiques sont strictement  
identiques chez DF, DP, ainsi que chez d'autres acariens,  
car porteurs de la fonction enzymatique de la cystine  
protéase. Leur lipophilie, ainsi que le fait qu'elles  
supportent la fonction enzymatique, expliquent que ces  
25 parties épitopiques sont constantes d'une espèce  
d'acariens à une autre et qu'elles sont le siège d'une  
réaction immune générale.

L'utilisation de ces parties, soit sous forme  
de protéines cyclisées, soit sous forme épigénique, voire  
30 sous la forme de leur ARN, doit induire une tolérance à  
l'antigène naturel et diminuer le niveau général de la  
réaction immune amont.

La cyclisation des épitopes et/ou l'inclusion  
des motifs épigéniques dans une séquence plus importante  
35 permet une amélioration de la présentation des antigènes  
aux lymphocytes T. Cette amélioration de la présentation  
permettra une présentation des antigènes et des épitopes

5        au CMH et par ce biais va déclencher la réaction immune  
de tolérance. En effet, les antigènes doivent au  
préalable être remaniés par les CPA. La forme épitopique  
simple ne permet pas un remaniement par les CPA car,  
d'une manière générale, seule une protéine plus longue  
10        que 10 acides aminées peut être découpée et présentée par  
les CPA aux lymphocytes T.

      Ces peptides peuvent être associés à tout  
vecteur pharmaceutiquement acceptable par exemple de  
15        nature phospholipidique.

      Lorsqu'il s'agit des épigènes, ces derniers  
peuvent être amorcés par la séquence de nucléotides  
suivante : 5'GCGGCGGCG 3' (SEQ ID NO : 6).

20        La réaction contrôlée du switch TH2/TH1  
induite par cette protéine ou son épigène peut également  
se faire par d'autres méthodes en particulier avec les  
amorces de nucléotides selon la séquence suivante 5'  
TGAGCGGCGGCG 3' (SEQ ID NO : 7), ainsi que toute autre  
25        méthode permettant le contrôle amont du switch TH2/TH1.

      Il est ainsi possible d'intégrer les épigènes  
correspondant aux épitopes de DP/DF avec une séquence  
d'amorces de nucléotides de séquence (SEQ ID NO : 7) en  
alternant ladite séquence (SEQ ID NO : 7) et un épitope  
30        de façon à intégrer les trois épitopes majeurs de DP/DF  
pris ensemble ou séparément.

      L'intégration des épitopes pris ensemble  
conduit à avoir un ensemble constitué d'une séquence  
d'amorces de nucléotides (SEQ ID NO : 7) un premier  
35        épitope majeur, une séquence d'amorces de nucléotides  
(SEQ ID NO : 7), un deuxième épitope majeur, une séquence

5 d'amorces de nucléotides (SEQ ID NO : 7), un troisième  
épitope majeur.

L'intégration des épitopes pris séparément  
conduit à mixer trois ensembles constitués chacun d'une  
séquence d'amorces de nucléotides (SEQ ID NO : 7) et d'un  
10 épitope majeur. Cette intégration des épitopes avec une  
séquence d'amorces de nucléotides selon la séquence  
suivante (SEQ ID NO : 7) doit améliorer l'efficacité de  
présentation des épitopes DP/DF aux lymphocytes T. Par  
cette présentation améliorée, les épitopes de DP/DF vont  
15 stimuler le switch TH1 et donc abaisser le niveau de  
réaction allergique.

L'utilisation de ces épitopes, ou d'une  
solution permettant le switch TH1/TH2 telle les amorces  
de nucléotides selon la séquence (SEQ ID NO : 7) d'une  
20 part, et leur association avec un composé anti-  
histaminique et éventuellement un inhibiteur de la  
synthèse d'histamine, d'autre part, constituent une  
solution efficace et innovante de prévention et  
traitement de l'allergie.

25 En conséquence, les compositions de  
l'invention comprennent une quantité efficace d'au moins  
un allergène comme défini précédemment sans présager du  
rôle de cet allergène dans la symptomatologie du patient.

Cette approche permet d'aborder d'une manière  
30 globale la maladie allergique sans se préoccuper de la  
spécificité de l'allergène. En effet, la composition  
selon l'invention permet de traiter un niveau de  
réactivité immune et non de proposer une immunothérapie  
spécifique.

35

La mise en œuvre de l'allergène, sous les  
différentes formes décrites ci-dessus, dans les



5 compositions selon l'invention, permet d'induire une  
tolérance à l'antigène naturel et diminue le niveau  
général de la réaction immune amont. Cependant, comme  
indiqué précédemment, l'allergène ne peut à lui seul  
guérir l'allergie car subsiste la réaction terminale  
10 toxique et inflammatoire qui s'auto-entretient en  
l'absence de stimulation antigénique. Cette réaction doit  
également être traitée en bloquant la phase terminale de  
l'allergie. Le blocage des récepteurs à l'histamine est  
la voie effectrice principale. Ce blocage doit  
15 s'effectuer sur un temps suffisamment long pour qu'un  
retour (feed-back) négatif sur la synthèse de ces  
récepteurs s'effectue également. Les antihistaminiques  
sont les molécules anti-récepteurs de choix pour bloquer  
cette réaction terminale. Ainsi, les compositions de  
20 l'invention comprennent, outre l'allergène, un composé  
anti-histaminique et éventuellement un inhibiteur de la  
synthèse de l'histamine.

A titre de composés anti-histaminiques, on  
peut citer: la bromphéniramine, la cétirizine, la  
25 fexofénadine, la cyproheptadine, la dexchlorphéniramine,  
la hydroxizine, le kétotifène, la loratadine, la  
méquitazine, l'oxotomide, la mizolastine, l'ébastine,  
l'astémizole, la carbinoxamide, l'alimémazine, la  
buclizine, le chlorhydrate de cyclizine, la doxylamine.

30 Comme indiqué ci-dessus, l'allergie  
s'accompagne également d'une synthèse accrue d'histamine  
qui est également une cause d'auto-entretien de la  
réaction inflammatoire terminale. Cette synthèse  
35 d'histamine peut éventuellement être contrôlée pour  
améliorer l'efficacité de la composition pharmaceutique  
proposée précédemment. Ce contrôle passe par l'inhibition

5 de la synthèse de l'histamine. En conséquence, les  
compositions de l'invention comprennent une quantité  
efficace d'un composé antihistaminique qui peut être  
associé éventuellement à un inhibiteur de la synthèse de  
10 l'histamine. Ainsi les voies terminales effectrices de  
la cascade finale de la réaction allergique. La voie  
terminale de synthèse et de stimulation des récepteurs à  
l'histamine doit ainsi être bloquée d'une manière globale  
pour une efficacité améliorée de la composition.

15 Une forme de mise en œuvre particulière de  
l'invention consiste aussi en une composition  
pharmaceutique anti-allergique comprenant au moins un  
composé antihistaminique et au moins un composé inhibiteur  
20 de synthèse de la synthèse d'histamine, lesdits composés  
étant associés dans ladite composition avec un véhicule  
pharmaceutiquement acceptable.

A titre d'exemple d'un composé inhibiteur de  
la synthèse d'histamine, on peut citer un inhibiteur de  
25 l'histidine décarboxylase comme la tritoqualine.

En empêchant la synthèse d'histamine,  
l'inhibiteur de l'histidine décarboxylase renforce  
l'efficacité de la composition dans son action sur la  
phase aval du mécanisme biologique de l'allergie en  
30 venant en complément de la partie antihistaminique.

Les compositions selon l'invention permettent  
de disposer d'une nouvelle approche allergénique  
constituant une vaccination préventive du développement  
35 des maladies allergiques. L'objectif étant de faire  
retrouver à l'organisme une homéostasie de défense  
silencieuse par rapport à son environnement.

5

10

Les compositions selon l'invention comprennent une quantité d'allergènes de l'ordre de 1 à 1500 µg et avantageusement de 10 à 150 µg. Dans le cas des peptides, chacun de ceux-ci est avantageusement présent dans des proportions de l'ordre de 1 à 1500 µg de façon à freiner la réaction immunologique aboutissant à une synthèse accrue des IgE.

15

Le composé anti-histaminique est présent dans les compositions de l'invention dans une proportion de l'ordre de 1 à 2000 mg.

20

Dans le cas d'une composition selon l'invention comprenant un composé antihistaminique et un composé inhibiteur de synthèse de la synthèse d'histamine, ces composés sont présents dans une proportion de :

25

- 5 à 200 mg d'antihistaminique, et
- de 10 à 300 mg d'un inhibiteur de l'histidine décarboxylase comme la tritotoqualine.

30

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous une forme pour l'application transdermique, par exemple une pommade pour l'enfant, pour l'administration orale, par exemple lyoc à libération lente, ou encore des comprimés gastro-résistants ou des gommes. Il peut aussi s'agir de spray ou de collyre, ou de formes galéniques à délitement programmé en mucosal et secondairement per os.

35

Ainsi, les compositions de l'invention se prêtent à différents modes d'administration choisis en

5 adaptation avec le profil pathologique du patient et son  
âge. Pour les enfants, la forme patch ou la forme sirop  
ou comprimé à sucer. Les autres formes collyre ou  
injection peuvent également être utilisées. Chez  
10 l'adulte, toutes les formes galéniques sont  
envisageables.

L'intérêt d'une forme couplée permet  
également une simplicité thérapeutique, une adhésion au  
traitement simplifiée et donc au final une meilleure  
réussite des traitements.

15

Cette solution permet également de prévenir  
la maladie allergique et pas seulement des états  
pathologiques patents. Les enfants de parents allergiques  
pourraient être la cible majeure de ces traitements de  
20 prévention. Il en résulte moins de durée  
d'hospitalisation, moins de traitement antibiotique et  
une qualité de vie améliorée. En effet le switch TH2/TH1  
doit intervenir le plus précocément possible pour être  
efficace, car chez le nourrisson c'est la voie TH2 qui est  
25 prédominante, responsable d'une hyperéactivité à  
l'environnement. La bascule TH2/TH1 doit être précoce  
pour être le plus durable possible car la stimulation  
antigénique par les antigènes de l'environnement  
(acariens, et bactéries) sont des stimulateurs de la voie  
30 TH2.

Ainsi, la composition pharmaceutique selon  
l'invention est particulièrement utile pour la  
préparation d'un médicament destiné au traitement de la  
35 réaction d'hypersensibilité allergique.

5                   Avantageusement la composition pharmaceutique selon l'invention se présente sous une forme galénique à délitement programmé en mucosale ou sub linguale et secondairement *per os*.

10                   La composition pharmaceutique selon l'invention est également utile pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de la réaction d'hypersensibilité allergique, au traitement ou a la prévention de l'asthme allergique de la rhinite  
15 allergique de l'eczéma atopique et allergique.

                  Enfin, la composition pharmaceutique selon l'invention est particulièrement utile pour la  
préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la  
20 prévention des manifestations allergiques de l'enfant, du nourrisson et de l'adulte.

                  D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront à la lecture des observations  
25 cliniques concernant le traitement de patients allergiques selon le tableau cité plus loin.

                  Ces observations ont été effectuées sur une  
centaine de patients, auxquels on a administré une  
30 composition selon l'invention associant au moins un allergène et un composé anti-histaminique.

                  Les patients ont un âge compris entre 7 et 60  
ans. Ils présentent au moins un test positif acarien ou  
pollen, testé par prick test, ainsi qu'une  
35 symptomatologie de rhinite ou d'asthme depuis au moins un an.

5                    Le profil pathologique des patients est classé selon la typologie suivante comprenant trois catégories descriptives: l'inflammation, la sécrétion et l'élément figuré.

10                   - Seul l'examen clinique permet de classer l'inflammation. On considère qu'il y a inflammation quand l'examen des muqueuses ou des organes cibles présente une coloration rouge signant ainsi un phénomène inflammatoire.

15                   - La sécrétion concerne l'observation d'un exudat purulent ou non qui atteint un organe cible (muqueuses, peau, etc.).

20                   - L'élément figuré est une modification de la structure de l'organe considéré qui peut se présenter sous plusieurs formes pathologiques. On ne tient compte que de la présence de cette modification sans entrer dans le détail de cette modification.

25                   Le classement de la gravité pathologique se fait sur 4 niveaux distinguant l'intensité de l'atteinte selon une classification allant de 1 à 4, sous forme de fraction 1/4, 1/2 ou de nombre entier.

30                   Ainsi, selon ce classement, une notation de 1/4 signifie une atteinte de l'organe cible compris entre 0 et inférieure à 1/4. Pour une notation de 1/2, ce classement signifie que l'atteinte est comprise entre 1/4 et la moitié de l'organe cible; pour 3/4, cette notation signifie que l'atteinte est supérieure à 1/2 et inférieure à 3/4; pour 1, elle signifie que l'atteinte est supérieure à 3/4.

35                   Une première catégorie d'organes cibles est classée selon cette typologie. Elle comprend les yeux, le nez, le pharynx, le larynx et la peau.

5 Pour le poumon, la classification se fait  
selon les résultats d'une exploration fonctionnelle  
respiratoire avec des chiffres exprimés en pourcentage  
par rapport à la valeur normale (selon une classification  
internationale tenant compte en particulier de l'âge et  
10 de la taille).

Les patients sont suivis avec visite au moins  
à 2 mois, à 8 mois, à 12 mois, à 24 mois. L'évolution des  
thérapeutiques prises et le nombre d'unités prises sont  
analysés.

15 Le tableau I ci-dessous donne une claire  
indication des résultats très positifs obtenus après  
environ 8 mois de traitement. On constate une nette  
amélioration de l'état pathologique des patients avec un  
20 score clinique total de gravité passant en moyenne d'un  
indice 9,56 à un indice 2,47 et un écart-moyen évoluant  
de 1,15 à 0,53 confirmant l'efficacité du traitement sur  
toutes les classes d'âge et de sexe des patients. La  
moyenne du nombre d'organes cibles atteints passe de 3,69  
25 à 1,73 tandis que l'écart moyen des nombres d'organes  
cible atteints est réduit de 0,49 à 0,41.

Tableau I

30

Référence Patient	Sexe	Date de Naissance	DATE DE CONSULTATION INITIALE	Nb de TESTS +	Consultation initiale		3ème consultation après 8 mois de traitement	
					Nb organes Cibles atteints	Score clinique total	Nb organes Cibles atteints	Score clinique total
1	M	1964	1996	3	3	7	2	2
2	F	1936	2000	4	3	6	1	2
3	F	1944	1993	8	4	10	2	2
4	F	1974	1997	8	4	9	1	3
5	F	1950	1997	8	4	9	2	3

Référence Patient	Sexe	Date de Naissance	DATE DE CONSULTATION INITIALE	Nb de TESTS +	Consultation initiale		3ème consultation après 8 mois de traitement	
					Nb organes Cibles atteints	Score clinique total	Nb organes Cibles atteints	Score clinique total
6	M	1960	1997	7	4	8	1	2
7	F	1944	1996	4	3	6	2	2
8	F	1963	1993	4	5	10	1	2
9	M	1988	1993	7	4	8	2	2
10	M	1991	1993	3	4	9	1	2
11	M	1971	2000	6	3	9	1	2
12	M	1948	2000	3	4	9	1	2
13	M	1929	2000	3	3	7	2	2
14	M	1953	1999	5	4	9	1	1
15	F	1932	1994	10	4	10	1	2
16	F	1934	1996	8	6	11	2	2
17	F	1982	1993	5	4	10	2	2
18	F	1968	1994	4	4	10	2	2
19	M	1996	1996	4	4	10	1	3
20	F	1991	1997	5	4	10	2	3
21	F	1990	1996	7	3	8	1	2
22	F	1949	2000	4	4	8	2	3
23	M	1995	2000	3	2	6	1	2
24	F	1961	1994	8	3	8	1	2
25	M	1987	1994	7	4	9	2	3
26	F	1991	1995	8	3	8	1	2
27	M	1967	1994	7	3	9	2	2
28	M	1989	1994	7	4	9	2	3
29	M	1947	1999	5	4	9	2	2
30	F	1920	1999	2	3	8	1	2
31	F	1963	1997	6	4	9	2	2
32	M	1979	1998	4	4	9	1	2
33	F	1983	2000	3	3	8	2	2
34	M	1996	1999	7	4	8	2	2
35	F	1946	1995	7	3	8	2	3
36	F	1958	1995	5	4	10	2	2
37	F	1946	1997	6	4	11	2	2
38	F	1965	1993	3	3	9	1	2
39	M	1973	2000	7	4	9	2	2
40	M	1957	1995	5	4	9	2	2
41	F	1942	1995	8	4	9	2	2
42	F	1933	1999	4	3	9	1	3
43	F	1959	1999	4	3	8	2	3
44	F	1965	1999	3	4	10	2	2
45	F	1944	1999	3	4	10	2	3
46	F	1942	1996	6	4	11	1	3



Référence Patient	Sexe	Date de Naissance	DATE DE CONSULTATION INITIALE	Nb de TESTS +	Consultation initiale		3ème consultation après 8 mois de traitement	
					Nb organes Cibles atteints	Score clinique total	Nb organes Cibles atteints	Score clinique total
47	F	1948	1997	6	4	11	2	3
48	F	1963	1999	4	4	10	2	2
49	M	1981	1999	5	4	12	2	2
50	M	1995	2000	5	4	12	2	2
51	M	1989	1999	5	4	10	2	2
52	M	1997	1998	4	4	10	2	3
53	F	1997	1998	5	4	9	1	3
54	F	1995	1997	4	4	10	2	3
55	F	1984	1993	3	3	9	1	2
56	M	1969	1996	10	4	12	2	3
57	M	1951	1996	11	4	11	2	2
58	M	1992	1997	5	4	11	2	3
59	M	1975	1994	4	3	9	1	2
60	M	1977	2000	5	4	12	2	3
61	M	1989	1993	5	4	12	2	3
62	M	1994	1998	8	4	11	2	3
63	F	1993	1998	7	4	10	2	2
64	F	1988	1993	3	3	9	2	3
65	F	1940	1999	4	4	11	2	2
72	F	1951	2000	6	4	11	2	3
73	F	1956	1999	5	4	11	2	3
74	M	1982	1994	4	3	9	2	3
75	F	1944	1998	3	4	12	2	2
76	F	1992	1997	7	3	9	2	3
77	M	1997	1993	4	3	9	1	3
78	F	1955	1997	5	4	10	2	3
79	F	1996	1999	4	3	8	2	3
80	F	1936	1993	5	4	10	1	2
81	M	1949	1998	5	3	10	2	2
82	M	1966	1993	4	3	9	2	2
83	F	1963	2000	5	4	10	1	2
84	F	1954	1993	5	4	11	2	2
85	F	1995	2000	4	3	9	2	3
86	M	1988	1994	6	3	8	2	2
87	F	1969	1997	6	4	9	2	3
88	M	1963	1993	5	4	9	2	2
89	M	1994	1998	7	4	10	1	3
90	F	1992	1997	6	3	9	3	3
91	M	1988	1999	6	4	11	2	3
92	M	1955	1993	6	4	11	2	3
93	M	1944	1996	7	4	13	2	3

					Consultation initiale		3ème consultation après 8 mois de traitement	
Référence Patient	Sexe	Date de Naissance	DATE DE CONSULTATION INITIALE	Nb de TESTS +	Nb organes Cibles atteints	Score clinique total	Nb organes Cibles atteints	Score clinique total
94	M	1986	1994	6	4	12	2	3
95	M	1954	1996	6	4	11	2	3
96	F	1989	1993	6	4	12	2	2
97	M	1965	1995	6	3	8	2	3
98	M	1986	1994	4	3	9	2	4
99	F	1956	1995	4	4	10	2	3
100	F	1944	1993	2	3	9	1	3
101	F	1995	1998	5	3	9	2	4
102	M	1960	1996	3	3	8	2	3
103	F	1928	1995	6	4	10	2	3

5

Le Tableau II ci-dessous montre la moyenne des scores cliniques ainsi que l'écart moyen des scores obtenus.

10

Tableau II

	VISITE INITIALE	VISITE A 8 MOIS
MOYENNE DES SCORES CLINIQUES	9,56	2,47
ECART-MOYEN DES SCORES	1,15	0,53

15

Le Tableau III ci-après illustre la moyenne du nombre d'organes cibles atteints ainsi que l'écart moyen du nombre d'organes cibles atteints.

20

Tableau III

	VISITE INITIALE	VISITE A 8 MOIS
MOYENNE DU NB D'ORGANES CIBLE ATTEINTS	3,69	1,73
ECART-MOYEN DU NB D'O.C. ATTEINTS	0,49	0,41

25

5

## REVENDICATIONS

1) Composition pharmaceutique anti-allergique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins deux agents actifs choisis parmi : (i) un allergène, (ii) un composé antihistamique, (iii) un inhibiteur de synthèse d'histamine, lesdits agents actifs étant associés dans ladite composition avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

2) En conséquence, l'invention a plus particulièrement pour objet une composition pharmaceutique anti-allergique comprenant (i) au moins un allergène et (ii) au moins un composé antihistamique, et éventuellement (iii) au moins un inhibiteur de synthèse d'histamine, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

3) Composition pharmaceutique anti-allergique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend (i) au moins un allergène et (ii) au moins un composé antihistaminique, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, permettant la libération des peptides et des autres substances chimiques d'une manière autonome au niveau galénique.

30

4) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'allergène est choisi parmi les antigènes ou mélange d'antigènes majeurs d'acariens capables d'induire une réaction immune.

35

5                    5) Composition pharmaceutique selon l'une  
quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce  
que l'allergène est un antigène majeur de *D. Ptérynyssinus* et/ou *D. Farinae*.

10                   6) Composition pharmaceutique selon l'une  
quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce  
que l'allergène est une cystine protéase.

15                   7) Composition pharmaceutique selon l'une  
quelconque des revendications précédentes, caractérisée  
en ce que l'allergène est au moins un épitope peptidique  
d'une cystine protéase.

20                   8) Composition pharmaceutique selon l'une  
quelconque des revendications précédentes, caractérisée  
en ce que l'allergène est au moins un épitope peptidique  
d'une cystine protéase dont la séquence en acides aminés  
est choisie parmi SEQ ID NO : 1 et SEQ ID NO : 2 dans la  
liste de séquences en annexe.

25                   9) Composition pharmaceutique selon l'une  
quelconque des revendications précédentes, caractérisée  
en ce que l'allergène est un peptide ou un mélange de  
peptides choisi dans le groupe comprenant les peptides de  
30 séquences SEQ ID NO : 3, SEQ ID NO : 4, SEQ ID NO : 5  
dans la liste de séquences en annexe.

35                   10) Composition pharmaceutique selon l'une  
quelconque des revendications précédentes, caractérisée  
en ce que le composé anti-histaminique est choisi dans le  
groupe comprenant: la bromphéniramine, la cétirizine, la  
féxofénadine, la cyproheptadine, la dexchlorphéniramine,

5 la hydroxizine, le kétotifène, la loratadine, la méquitazine, l'oxotomide, la mizolastine, l'ébastine, l'astémizole, la carbinoxamide, l'alimémazine, la buclizine, le chlorhydrate de cyclizine, la doxylamine.

10 11) Composition pharmaceutique anti-allergique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé antihistamique et au moins un composé inhibiteur de la  
15 synthèse d'histamine, lesdits composés étant associés dans ladite composition avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

20 12) Composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée en ce que le composé inhibiteur de la synthèse d'histamine est un inhibiteur de l'histidine décarboxylase.

25 13) Composition pharmaceutique selon la revendication 12, caractérisée en ce que le composé inhibiteur de l'histidine décarboxylase est la tritoqualine.

30 14) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité d'allergène de l'ordre de 1 à 1500 µg et de préférence de 10 à 150 µg.

35 15) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité de composé anti-histaminique de 1 à 2000 mg et de préférence de 5 à 200 mg.

5

16) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce qu'elle comprend un inhibiteur de la synthèse d'histamine.

10

17) Composition pharmaceutique selon la revendication 16, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité d'inhibiteur de la synthèse d'histamine comprise entre 1 et 2000 mg.

15

18) Composition pharmaceutique selon quelconque des revendications 11 à 13, caractérisée en ce qu'elle comprend de 5 à 200 mg d'antihistaminique, et de 10 à 300 mg d'un inhibiteur de l'histidine décarboxylase comme la tritoqualine.

20

19) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou 14, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence d'amorces de nucléotides SEQ ID No. : 6 dans la liste de séquences en annexe incluant une séquence épigénique de la protéine majeure de l'acarien, en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien

25

20) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, 14 ou 19, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence d'amorces de nucléotides selon la séquence SEQ ID No. : 6 dans la liste de séquences en annexe incluant une séquence épigénique d'au moins un épitope de l'allergène majeur de l'acarien en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien.

30

35

5

21) Composition pharmaceutique selon la revendication 20, caractérisée en ce qu'elle comprend des séquences d'amorces de nucléotides selon la séquence SEQ ID No. : 6 dans la liste de séquences en annexe incluant de manière alternée au moins deux séquences épigéniques d'au moins un épitope de l'allergène majeur de l'acarien en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien.

10

15

22) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou 14, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence d'amorces de nucléotides SEQ ID No. : 7 dans la liste de séquences en annexe incluant une séquence épigénique de la protéine majeure de l'acarien, en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien

20

25

23) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, 14 ou 22, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence d'amorces de nucléotides selon la séquence SEQ ID No. : 7 dans la liste de séquences en annexe incluant une séquence épigénique d'au moins un épitope de l'allergène majeur de l'acarien en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien.

30

35

24) Composition pharmaceutique selon la revendication 23, caractérisée en ce qu'elle comprend des séquences d'amorces de nucléotides selon la séquence SEQ ID No. : 7 dans la liste de séquences en annexe incluant de manière alternée au moins deux séquences épigéniques d'au moins un épitope de l'allergène majeur de l'acarien

5 en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien.

10 25) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou 14, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence d'ARN permettant le codage de la protéine majeure de l'acarien en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien.

15 26) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle permet le switch TH2/TH1 et la réduction de la réaction allergique à la fois sur la phase amont (synthèse d'Ig E) et sur la phase aval (synthèse et libération d'histamine).

25 27) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est libérée sous forme de patch transcutané pour permettre un meilleur accès des allergènes utilisés et/ou leurs épitopes aux cellules présentatrices d'antigène.

30 28) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est libérée sous forme mucosale, collyre, spray nasal ou bronchique.

35 29) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est libérée sous forme galénique à



5        délitement programmé en mucosale ou sub-linguale et  
secondairement *per os*.

10        30) Composition pharmaceutique selon l'une  
quelconque des revendications précédentes, pour la  
préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la  
prévention de la réaction d'hypersensibilité allergique.

15        31) Composition pharmaceutique selon l'une  
quelconque des revendications précédentes, pour la  
préparation d'un médicament destiné au traitement ou a la  
prévention de l'asthme allergique, de la rhinite  
allergique, de l'eczéma atopique et allergique

20        32) Composition pharmaceutique selon l'une  
quelconque des revendications précédentes, pour la  
préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la  
prévention des manifestations allergiques de l'enfant, du  
nourrisson et de l'adulte

## LISTAGE DES SEQUENCES

&lt;110&gt; ANTIALIS

&lt;120&gt; Composition pharmaceutique anti-allergique comprenant au moins un allergene et au moins un compose antihistaminique.

&lt;130&gt; B112812-antialis

&lt;140&gt; FR2001-xxxxx

&lt;141&gt; 2001-03-30

&lt;160&gt; 7

&lt;170&gt; PatentIn version 3.0

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 666

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Dermatophagoides pteronyssinus

&lt;400&gt; 1

```

actaacgcct gcagtatcaa tggaaatgct ccagctgaaa tcgatttgcg acaaatgcga      60
actgtcactc ccattcgat gcaaggaggc tgtgggtcat gttgggcttt ctctggtggt      120
gccgcaactg aatcagctta tttggctcac cgtaatcaat cattggatct tgctgaacaa      180
gaattagtcg attgtgcttc ccaacacggt tgtcatgggtg ataccattcc acgtgggtatt      240
gaatacatcc aacataatgg tgtcgtccaa gaaagctact atcgatacgt tgcacgagaa      300
caatcatgcc gaccaccaa tgcacaacgt ttcggatatct caaactattg ccaaatttac      360
ccaccaaatg caaacaaaat tcgtgaagct ttggctcaaa cccacagcgc tattgccgctc      420
attattggca tcaaagattt agacgcattc cgtcattatg atggccgaac aatcattcaa      480
cgcgataatg gttaccaacc aaactatcac gctgtcaaca ttgttggtta cagtaacgca      540
caaggtgtcg attattggat cgtacgaaac agttgggata ccaattgggg tgataatggt      600
tacgggttatt ttgctgccaa catcgatttg atgatgattg aagaatatcc atatgttgctc      660
attctc

```

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 222

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Dermatophagoides pteronyssinus

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; PEPTIDE

&lt;222&gt; (1)..(222)

&lt;223&gt; Séquence peptidique cystine protéase.

&lt;400&gt; 2

```

Thr Asn Ala Cys Ser Ile Asn Gly Asn Ala Pro Ala Glu Ile Asp Leu
1          5          10          15

```

```

Arg Gln Met Arg Thr Val Thr Pro Ile Arg Met Gln Gly Gly Cys Gly
20          25          30

```

```

Ser Cys Trp Ala Phe Ser Gly Val Ala Ala Thr Glu Ser Ala Tyr Leu
35          40          45

```

```

Ala His Arg Asn Gln Ser Leu Asp Leu Ala Glu Gln Glu Leu Val Asp
50          55          60

```

```

Cys Ala Ser Gln His Gly Cys His Gly Asp Thr Ile Pro Arg Gly Ile

```

```
<210> 3
<211> 10
<212> PRT
<213> Dermatophagoides pteronyssinus
<220>
<221> PEPTIDE
<222> (1)..(10)
<223> Comporte epitope de cystine protease.
<400> 3
```

```
<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> Dermatophagoides pteronyssinus
<220>
<221> peptide
<222> (1)..(10)
<223> Comporte epitope cystine protaese.
<400> 4
```

```
<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> Dermatophagoides pteronyssinus
<220>
```

<221> peptide  
<222> (1)..(9)  
<223> Comporte epitope cystine protéase.  
<400> 5

Trp Thr Val Arg Asn Ser Trp Asp Thr  
1 5

<210> 6  
<211> 9  
<212> DNA  
<213> Dermatophagoides pteronyssinus  
<220>  
<221> amorce  
<222> (1)..(9)  
<400> 6  
gcggcggcg

9

<210> 7  
<211> 12  
<212> DNA  
<213> Dermatophagoides pteronyssinus  
<220>  
<221> amorce  
<222> (1)..(12)  
<400> 7  
tgagcggcg cg

12